

Aus dem Physiologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluß einer lokalen Hyperthermie auf die Durchblutung, den Atemgaswechsel und die Glucoseaufnahme von isoliert perfundierten malignen Tumoren

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Kurt Edmund Ostheimer
aus Hochheim am Main

Mainz 1979

1980

Aus dem Physiologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluß einer lokalen Hyperthermie auf die Durchblutung, den Atemgaswechsel und die Glucoseaufnahme von isoliert perfundierten malignen Tumoren



Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Kurt Edmund Ostheimer

aus Hochheim am Main

Mainz 1979



Dekan: Professor Dr. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. P. Vaupel

2. Gutachter: Professor Dr. Dr. G. Thews

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Februar 1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546305_0044

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methodik	4
2.1. Präparation der Versuchstiere	5
2.2. Isolierte Perfusion des Tumors	6
2.3. Bestimmung der Tumordurchblutung und des Tumorgefäßwiderstandes	7
2.4. Ermittlung des Sauerstoffverbrauches und der Glucoseaufnahme des Tumorgewebes	7
2.5. Hyperthermiestufen	8
2.6. Kontrolle der isolierten Perfusion des Tumors	9
2.7. Veränderung der Erythrozytenform bei Azidose und/oder Hyperthermie	9
2.8. Statistische Verfahren	10
3. Ergebnisse	11
3.1. Tumordurchblutung und Gefäßwiderstand des Tumorgewebes während Normothermie und Hyperthermie	11
3.2. Atemgaswechsel und O_2 -Verbrauch von malignen Tumoren während Normothermie und Hyperthermie	11
3.3. Glucoseaufnahme des DS-Carcinosarkoms während Normothermie und Hyperthermie	12
3.4. Erythrozytenform-Veränderungen unter Hyperthermie-Bedingungen	14
4. Diskussion	15
4.1. Diskussion der Methode	15
4.2. Diskussion der Ergebnisse	16
4.2.1. Durchblutung der Tumoren unter Hyperthermiebedingungen	16

4.2.2.	Sauerstoffverbrauch der Tumoren unter Hyperthermiebedingungen	19
4.2.3.	Glucoseaufnahme der Tumoren unter Hyperthermiebedingungen	22
4.3.	Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes einer lokalisierten Hyperthermie in der Krebstherapie	24
5.	Zusammenfassung	26
6.	Literaturverzeichnis	

Lebenslauf

1. Einleitung

Die erste ausreichend dokumentierte Beschreibung einer Heilung eines histologisch gesicherten Malignoms nach Überwärmung des Tumorgewebes geht auf BUSCH (1866) zurück, der über das "Verschwinden" eines Sarkoms nach einem hochfieberhaften Erysipel berichtet. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben dann BRUNS (1888) und COLEY (1893) weitere Remissionen und Heilungen von Primärtumoren bzw. von Metastasen nach Erysipelen und anderen hochfieberhaften Erkrankungen.

Die ersten systematischen Untersuchungen über den Einsatz einer künstlichen Überwärmung in der Tumorthherapie wurden zu Beginn dieses Jahrhunderts durchgeführt, wobei die früher mitgeteilten Befunde über die Wirkung der Hyperthermie auf Spontantumoren des Menschen durch Ergebnisse an Transplantationstumoren in Versuchstieren unter in vivo- und in vitro-Bedingungen bestätigt werden konnten. Weiterhin zeigte sich, daß durch Hyperthermiebehandlung eine Hemmung der Tumorzellvermehrung bzw. Zellabtötung erreicht werden kann, ohne daß in normalen Geweben größere Zellschäden auftraten. Aus diesen Untersuchungen wurde daher geschlossen, daß mit dieser Behandlungsmethode eine gewisse "Selektivität" erreicht werden könnte (vgl. die zusammenfassenden Darstellungen von DICKSON, 1977; DIETZEL, 1975; OVERGAARD, 1977; STREFFER et al., 1978; SUIT, 1977).

Die Diskussion über den Einsatz einer künstlichen Überwärmung in der klinischen Tumorthherapie ist seit über 100 Jahren nicht abgerissen. Auch wurde diese Behandlungsmethode bisher nicht in breiterem Rahmen eingesetzt. Dies ist nicht zuletzt auch darauf zurückzuführen, daß die Diskussionen über den Hyperthermieeinsatz außerordentlich spekulativ geführt wurden. Darüberhinaus ist auch die Diskussion über die Methodik der Hyperthermieapplikation (Ganzkörperhyperthermie, lokale Hyperthermie, Mikrowellen, isolierte Per-

fusion von Tumor-befallenen Gliedmaßen u.a.) noch nicht abgeschlossen.

Das erneute weltweite Interesse an der Hyperthermie-Behandlung bösartiger Tumoren ist darauf zurückzuführen, daß die Wirkung ionisierender Strahlen auf Zellen und Gewebe durch Kombination mit einer Überwärmung erheblich gesteigert werden kann (von ARDENNE, 1967; DIETZEL, 1975; STREFFER et al., 1978; THRALL et al., 1976). Auch die Effektivität einer Zytostatika-Behandlung soll durch die Kombination mit einer Erwärmung des Krebsgewebes verbessert werden.

Die Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus einer Hyperthermie im Gewebe maligner Tumoren sowie in normalen Geweben erlauben noch keine endgültigen und umfassenden Aussagen. Zahlreiche Experimente haben gezeigt, daß neben einer Einschränkung der DNA-, RNA- und Protein-Synthese auch noch eine Reihe anderer biochemischer Prozesse unter diesen Bedingungen beeinflußt werden. Hyperthermie kann die Eigenschaften der Zellmembran verändern und die immunologischen Eigenschaften einiger Tumorzellen dadurch modifizieren, daß Oberflächen-Areale mit Antigen-Eigenschaften demaskiert werden. Weiterhin haben eine Vielzahl von Untersuchungen gezeigt, daß die Tumorzellen während der einzelnen Zellzyklusphasen eine unterschiedliche Wärmeempfindlichkeit aufweisen. Während in der frühen G_2 -Phase eine Überwärmung nur wenig Einfluß auf das Zellwachstum ausübt, sind die Krebszellen in der S- und M-Phase besonders vulnerabel (vgl. die zusammenfassenden Darstellungen von DICKSON, 1977; OVERGAARD, 1977; STREFFER et al., 1978; SUIT, 1977).

Aus früheren Untersuchungen zur Hyperthermiewirkung in Tumoren und normalen Geweben darf geschlossen werden, daß das Verhalten der Zellen unter diesen Behandlungsbedingungen sehr wesentlich von den metabolischen Bedingungen im Gewebe beeinflußt wird. Die metabolische Situation wird wiederum weitgehend von der Tumordurchblutung bzw. Effizienz der Tumordurchblutung bestimmt. Das unterschiedliche Verhalten von

Tumorzellen und Normalzellen bei Überwärmung könnte z.T. auch auf dieses unterschiedliche metabolische "Milieu" zurückgeführt werden. Einer der wesentlichsten Parameter des interstitiellen Milieus ist der pH-Wert. Wegen der gesteigerten Glykolyserate und des unzureichenden Laktat-Abtransportes findet man im Tumorgewebe üblicherweise pH-Werte zwischen 6 und 7. Diese ausgeprägte Azidose in Kombination mit einer Überwärmung beeinträchtigt die Lebensfähigkeit der Tumorzellen erheblich (vgl. OVERGAARD, 1976).

Da das interstitielle Milieu bösartiger Tumoren weitgehend von der Effizienz der Tumordurchblutung abhängt, ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Durchblutungsgröße in malignen Tumoren als Funktion der Tumortemperatur zu ermitteln. Darüberhinaus sollen weitere relevante Parameter (z.B. Gefäßwiderstand, Sauerstoffverbrauch und Glucoseaufnahme des Gewebes sowie Glykolyserate der Tumoren) unter "physiologischen" Bedingungen und bei Überwärmung erfaßt werden.

2. Material und Methodik

Ascites-Zellen des DS-Carcinosarkoms werden in die linke Niere von Sprague-Dawley Ratten (Stamm F.W. 49 Biberach) beider Geschlechter gewebsisoliert implantiert (GULLINO und GRANTHAM, 1961; VAUPEL, 1974). Dazu werden Ratten vor der Inoculation des Tumorasclites mit Pentobarbital-Na (Nembutal[®], 30 mg/kg KG intraperitoneal) narkotisiert. Die linke Niere bietet sich mit ihrem etwas längeren Gefäßstiel für die operative Freilegung an. Durch einen zwei Zentimeter langen Flankenschnitt wird die Niere hervorgeholt, von perirenalem Fettgewebe befreit und nach Naht der Muskellücke subcutan verlagert. Nach der Inoculation des Tumorasclites werden die Stichkanäle mit einem Gewebekleber (Histoacryl[®] - N - blau, Fa. Braun, Melsungen) abgedichtet, um das Ausfließen von Tumorzellen und Blut zu verhindern. Zusätzlich wird mit einem hitzeverschweißten Parafilm[®] - Beutel (Fa. Amer. Can Company, Neenah, Wisconsin) die Wirtsniere vom umgebenden Gewebe isoliert, um eine parasitäre Blutversorgung zu verhindern. Nur der durch einen kurzen Trichterhals im Parafilm[®] - Beutel geführte Gefäßstiel stellt eine Verbindung zum Wirtstier her. Der Cutis-Verschluß erfolgt mit Wundklammern.

Nach einem Zeitraum von 10 - 13 Tagen ersetzen die infiltrierend und destruierend wachsenden Tumorzellen vollständig das Nierengewebe. Die einzige Verbindung des Tumors mit dem Wirtstier erfolgt über die ehemalige Arteria und Vena renalis. Zum Zeitpunkt der Untersuchung ist das u. U. noch vorhandene Restnierengewebe ohne Einfluß auf die gemessenen Parameter. Die Experimente werden an 20 Versuchstieren durchgeführt. Den Tieren wird am Vortage der Untersuchung das Futter (Altromin[®] - Trockenfutter) entzogen, die Möglichkeit der Wasseraufnahme bleibt bestehen (Körpergewicht der tumortragenden Tiere zwischen 210 und 440 g).

Die Narkose der Wirtsratten erfolgt durch eine reduzierte

i.p. Dosis von Pentobarbital-Na (Nembutal[®], 25 mg/kg KG).

Die Tiere werden auf einem Op-Wärmebett (WALDECK, 1969) gelagert, wodurch die Körpertemperatur auf dem erwünschten Temperaturwert konstant gehalten wird. Die Ratten atmen spontan.

Um ausschließlich Veränderungen im Tumorgewebe zu erfassen, wurde ein Perfusionssystem mit isolierter Perfusion der Tumoren in situ gewählt. Reaktionen bzw. Veränderungen des Wirtsorganismus (z.B. alveoläre Hyperventilation, respiratorische Alkalose, Abfall des systemischen arteriellen Blutdruckes) sind somit ohne Einfluß auf das Verhalten der Tumoren unter den verschiedenen Temperaturbedingungen.

2.1. Präparation der Versuchstiere

Nach Eröffnung der Bauchhöhle und Isolierung der linken Nieren-Arterie und -Vene, werden die kleineren Gefäße, die von den Nierengefäßen in das umgebende Gewebe führen (suprarenale Gefäße und gelegentlich die A. testicularis bzw. die A. ovarica) zuerst unterbunden. In einem zweiten Schritt werden die Aorta abdominalis und Vena cava inferior freigelegt.

Nach Beendigung der Präparation wird die Aorta abdominalis 5 mm cranial vom Ursprung der linken Nierenarterie (Tumorarterie) angeschlungen. In einem weiteren Schritt wird die A. renalis dextra ligiert. Ein PVC-Katheter (1,0 mm ID; 1,5 mm AD) wird einige Millimeter caudal vom Ursprung der Tumorarterie in die Aorta abdominalis eingeführt und in cranialer Richtung bis zur Tumorarterie vorgeschoben und in dieser Lage fixiert.

Ein zweiter Katheter (PVC, 1,0 mm ID; 1,5 mm AD) wird direkt in die Tumorvene (ehemalige linke Nierenvene) möglichst nahe an der Mündung in die Vena cava inferior gelegt und so verbunden, daß das gesamte tumor-venöse Blut in einem Becherglas gesammelt werden kann (s. Abb. 1). Der chirurgische

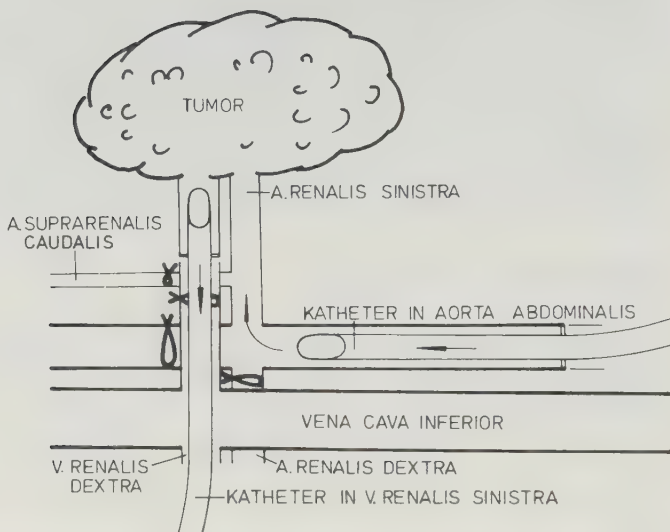


Abb. 1 Schematische Darstellung der afferenten und efferenten Tumorgefäße mit Lage der Ligaturen und der Katheter

Eingriff ist in zwanzig Minuten beendet.

2.2. Isolierte Perfusion des Tumors

Als Perfusionsmedium dient Rattenblut. Es wird durch Kanülierung der linken A. carotis communis gesunder Spender-ratten gewonnen. Das Entbluten geschieht unmittelbar vor Versuchsbeginn oder in den meisten Fällen während der Perfusion des Tumors. Die Blutgerinnung ist durch Zugabe von Heparin (Liquemin[®], 350 USP-E/kg KG) verhindert.

Bei der isolierten Perfusion des Tumors fließt aus einem Vorratsgefäß das Perfusionsmedium durch einen Filter über eine Rollenpumpe (Typ 131900, Desaga, Heidelberg) mit regelbarer Fördergeschwindigkeit in ein thermostatisierbares Heizschlangensystem mit einem Windkessel (vgl. Abb. 2). Das von der Pumpe pro Zeiteinheit geförderte Volumen ist in einem Druckbereich zwischen 0 und 300 mmHg unabhängig vom Perfusionsdruck. Als Vorratsbehälter dient ein Teflongefäß. Die einzelnen Bestandteile des Perfusionssystems sind durch Silicon-Kautschuk-Schläuche (1,6 mm ID) miteinander verbunden. Das extrakorporale Volumen des Perfusionssystems mit Ausnahme des Vorratsgefäßes beträgt 7 ml. Die Temperaturkontrollen des perfundierten Blutes bzw. des Tumorgewebes erfolgen mit Hilfe sehr kleiner Thermistoren. (Die Stelle der Temperaturkontrolle für das afferente Blut ist aus Gründen der Übersichtlichkeit in der schematischen Darstellung der Abb. 2 nicht exakt wiedergegeben.)

In unmittelbarer Nähe des Thermistors wird für das "arterielle" Blut der mittlere Perfusionsdruck (MABP) mit einem elektromechanischen Statham Druckwandler (Typ p 23 Db) gemessen.

Zur Bestimmung der verschiedenen Atemgasparameter (Blutgasanalysator, Typ A3, Eschweiler, Kiel) und Stoffwechselgrößen werden anaerob Mikrobloodproben entnommen. Mikrobloodproben des arteriellen Blutes entnimmt man durch ein T-Stück kurz

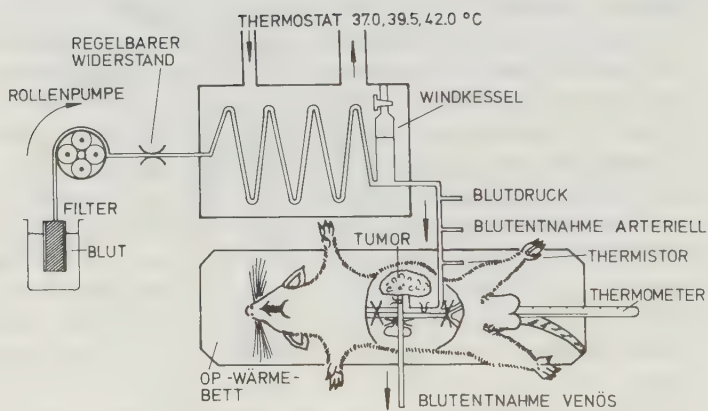


Abb. 2 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung für die isolierte Perfusion gewebsisolierter Impftumoren

vor dem Einstrom in den Tumor, Mikroblutproben des venösen Tumorbldutes direkt aus der Tumerveue (s. Abb. 2).

2.3. Bestimmung der Tumordurchblutung und des Tumorgefäßwiderstandes

Die Förderleistung der Rollenpumpe wird so eingestellt, daß der mittlere Perfusionsdruck zwischen 80 und 120 mmHg gehalten wird. Die Förderleistung der kalibrierten Rollenpumpe ist mit der Tumordurchblutung (TBF) identisch. Der Tumorgefäßwiderstand (VR) ergibt sich aus der Division des Perfusionsdruckes (MABP) durch die Tumordurchblutung

$$VR = \frac{MABP}{TBF} \quad \left(\frac{\text{mmHg} \cdot \text{min}}{\text{ml}} \right)$$

2.4. Ermittlung des Sauerstoffverbrauches und der Glucoseaufnahme des Tumorgewebes

Der O_2 -Verbrauch ($\dot{V}_{O_2}$) errechnet sich aus der arterio-venösen Sauerstoffkonzentrationsdifferenz (avD_{O_2}) und der Tumordurchblutung (TBF) nach dem FICKschen Prinzip.

Die Sauerstoffsättigung (S_{O_2}) im afferenten und tumorvenösen Blut wird unter Zugrundelegung der aktuellen pH-, pO_2 - und pCO_2 -Werte aus dem Nomogramm von BORK et al. (1975) ermittelt.

Die Sauerstoffkonzentration im Blut $[O_2]$ bestimmt man aus dem Hämoglobingehalt und der Sauerstoffsättigung des Blutes unter Berücksichtigung des physikalisch gelösten O_2 . Blutgas- und pH-Werte unter Hyperthermiebedingungen müssen für die jeweiligen Bluttemperaturstufen (s. nächste Seite) korrigiert werden (THEWS, 1972; diese Korrektur ist notwendig, da die Messungen im Blutgasanalysator immer bei $37,0^\circ\text{C}$ erfolgen).

Die Hämoglobinkonzentration $[Hb]$ wird mit einer spektro-

photometrischen Methode (Cyanhämioglobinmethode nach BETKE und SAVELSBERG, 1950) gemessen. Den Hämatokritwert (Hkt) bestimmen wir mit der HAWKSLEY-Mikromethode.

Um die Glucoseaufnahme ($\dot{V}_{G1}$) des Tumorgewebes errechnen zu können, wird die arterielle und tumor-venöse Blutglucosekonzentration (c_{G1}) nach der GOD-Perid-Methode (Boehringer, Mannheim) ermittelt. Der Glucoseverbrauch ergibt sich aus der arterio-venösen Glucosekonzentrationsdifferenz (avD_{G1}) und der Tumordurchblutung (TBF).

Die Bestimmung der Laktatkonzentration (c_{La}) erfolgt mit Hilfe eines UV-Tests (Boehringer, Mannheim, modifizierte Mikromethode nach VAUPEL und GÜNTHER, 1971).

Aus der Glucose-Aufnahme und der Laktat-Abgabe ($\dot{V}_{La}$) des Tumorgewebes läßt sich zusätzlich die Glykolyserate (GR) errechnen (venös-arterielle Laktatkonzentrationsdifferenz vaD_{La} dividiert durch arteriell-venöse Glucosekonzentrationsdifferenz avD_{G1}).

2.5. Hyperthermiestufen

Nach der Bestimmung der relevanten Parameter unter stationären und normothermen Bedingungen ($T = 37,0^{\circ}\text{C}$) werden zwei Hyperthermiestufen gewählt, wobei mittlere Gewebetemperaturen von $39,5^{\circ}\text{C}$ und $42,0^{\circ}\text{C}$ eingestellt werden. Die Temperatur des Tumorgewebes wird dabei einmal durch unterschiedliche Temperierung des tumor-arteriellen Blutes (Passage einer Heizspirale), zum anderen durch lokale Erwärmung des Tumors mit warmer 0,9%iger Kochsalzlösung bewirkt.

Üblicherweise wurde das Tumorgewebe zunächst auf $39,5^{\circ}\text{C}$ und anschließend auf $42,0^{\circ}\text{C}$ erwärmt. In einigen Fällen wurde jedoch von diesem Vorgehen abgewichen und Gewebetemperaturen von $42,0^{\circ}\text{C}$ als erste Hyperthermiestufe gewählt. Anschließend wurde die Temperatur auf $39,5^{\circ}\text{C}$ reduziert. (In den Untersuchungen, in denen bei Gewebetemperaturen von $42,0^{\circ}\text{C}$ irreversible Veränderungen auftraten, wurden die Messungen be-

endet). Der Wechsel in der Reihenfolge der Temperaturstufen war notwendig, um zeitabhängige Veränderungen zu vermeiden, wie sie von GULLINO (1968) beschrieben wurden.

Die Durchblutung und die Parameter des Atemgas- und Glucosestoffwechsels werden jeweils anhand von Doppelbestimmungen unter stationären Bedingungen ermittelt. Die dazu erforderlichen Entnahmen der Blutproben bzw. die Messungen erfolgen dreißig Minuten nach Wechsel der Gewebetemperatur (1. Bestimmung) und nach weiteren 15 - 30 Minuten (2. Bestimmung).

2.6. Kontrolle der isolierten Perfusion des Tumors

Um eine ausschließliche Perfusion des malignen Tumors mit Hilfe des beschriebenen Perfusionssystems zu gewährleisten, muß das "arterielle" und das tumorvenöse Stromzeitvolumen identisch sein. Es werden lediglich Experimente zur Auswertung herangezogen, bei denen beide Stromzeitvolumina übereinstimmen. Außerdem wird nach jedem Versuch das Tumorgewebe mit Tusche perfundiert, um eine gleichzeitige Perfusion von normalem Gewebe auszuschließen. Nach Versuchsende wird der gewebsisolierte Tumor exstirpiert und gewogen.

2.7. Veränderung der Erythrozytenform bei Azidose und/oder Hyperthermie

Um grobe Veränderungen der rheologischen Eigenschaften des Blutes nach Passage des Tumors bei verschiedenen Temperaturen und/oder Gewebs-pH-Werten festzustellen, werden Blutausstriche (MAY-GRÜNWARD-Färbung, Lufttrocknung) angefertigt. Hierzu werden Blutproben bei Temperaturen von $37,0^{\circ}\text{C}$, $39,5^{\circ}\text{C}$ und $42,0^{\circ}\text{C}$ und pH-Werten von 7,3 und 6,4

inkubiert. (Die Inkubationsdauer beträgt jeweils 20 Minuten.)

2.8. Statistische Verfahren

Es werden Mittelwerte ($\bar{x}$) und die Standardabweichungen (SD) berechnet. Vereinzelt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) angegeben. Die Meßergebnisse der Tumordurchblutung und der Parameter des Atemgas- und Glucosestoffwechsels bei $T = 37,0^{\circ}\text{C}$, $T = 39,5^{\circ}\text{C}$ und $T = 42,0^{\circ}\text{C}$ werden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben auf statistische signifikante Unterschiede überprüft.

3. Ergebnisse

Die Untersuchungen werden an Implantationstumoren des DS-Carcinosarkoms (mittleres Feuchtgewicht $5,5 \pm 1,7$ g) $12,6 \pm 2,1$ Tage nach Implantation von Ascites-Zellen in die linke Niere durchgeführt.

3.1. Tumordurchblutung und Gefäßwiderstand des Tumorgewebes während Normothermie und Hyperthermie

Bei $37,0^{\circ}\text{C}$ beträgt die mittlere Tumordurchblutung (TBF) $10,0$ ml/100g/min. Eine Steigerung der Gewebetemperatur von $37,0^{\circ}\text{C}$ auf $39,5^{\circ}\text{C}$ führt - bei vergleichbaren Perfusionen drücken (107 bzw. 110 mmHg) - zu einer signifikanten Zunahme der Tumordurchblutung um 23% auf $12,3$ ml/100g/min ($2p < 0,005$, vgl. Abb. 3).

Ein weiterer Anstieg der mittleren Tumortemperatur auf $42,0^{\circ}\text{C}$ verändert die Tumordurchblutung bis zu einem Wert, der etwas niedriger ist als die Durchblutung bei $37,0^{\circ}\text{C}$ (Perfusionsdruck 110 mmHg). Bei vergleichbaren Perfusionsdrücken sind die Schwankungen der Durchblutung der Tumoren bei unterschiedlichen Temperaturen auf eine Veränderung des Gesamtgefäßwiderstandes (VR) zurückzuführen (vgl. Abb. 4). Während bei Temperaturen um $37,0^{\circ}\text{C}$ der Gesamtgefäßwiderstand im Tumorgewebe 202 mmHg · min/ml beträgt, führt eine Erhöhung der Tumorgewebstemperatur auf $39,5^{\circ}\text{C}$ zu einer signifikanten Abnahme des Gefäßwiderstandes um 16% ($2p < 0,005$).

Bei einem weiteren Anstieg der Tumortemperatur auf $42,0^{\circ}\text{C}$, steigt der Gesamtgefäßwiderstand auf einen Wert, der etwas höher ist als der Ausgangswert bei Normothermie.

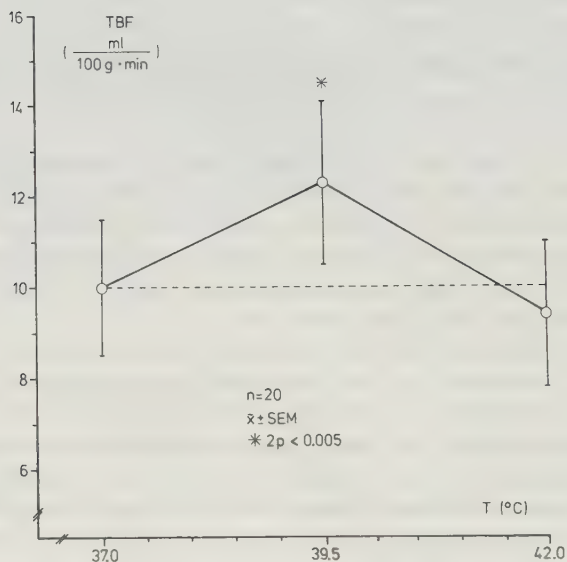


Abb. 3 Durchblutung (TBF) von Implantationstumoren eines DS-Carcinosarkoms bei Normothermie ($37,0^{\circ}\text{C}$) und Überwärmung auf $39,5^{\circ}\text{C}$ und $42,0^{\circ}\text{C}$. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichung der Mittelwerte.

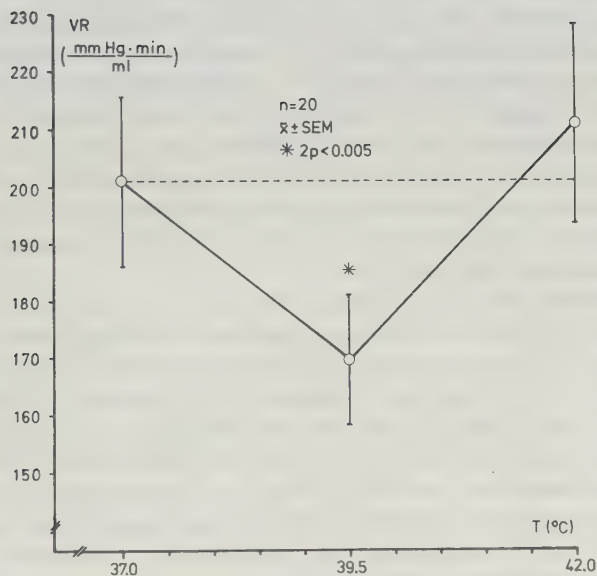


Abb. 4 Intratumoraler Gefäßwiderstand (VR) während Normo-
 thermie (37,0°C) und Hyperthermie (39,5°C und 42,0°C)
 bei vergleichbaren mittleren Perfusionsdrücken.
 Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte und die
 Standardabweichung der Mittelwerte.

3.2. Atemgaswechsel und O_2 -Verbrauch von malignen Tumoren während Normothermie und Hyperthermie

Die relevanten Parameter des Atemgaswechsels unter verschiedenen Temperaturbedingungen sind in Tabelle I aufgeführt. Während einer stufenweisen Erhöhung der Temperatur von $37,0^{\circ}C$ auf $39,5^{\circ}C$ und $42,0^{\circ}C$ ist eine signifikante Steigerung der Sauerstoff (pO_2)- und Kohlendioxidpartialdrücke (pCO_2) im arteriellen und tumor-venösen Tumorblut zu erkennen. Gleichzeitig nehmen die O_2 -Sättigungswerte des arteriellen und tumor-venösen Blutes signifikant ab. Bei vergleichbaren Hämoglobinkonzentrationen resultiert hieraus eine kontinuierliche, leichte Abnahme des O_2 -Gehaltes des Blutes, wobei jedoch lediglich die Daten bei $42,0^{\circ}C$ einen statistisch signifikanten Unterschied aufweisen.

Während sich die Sauerstoff-Utilisation ($avD_{O_2}/art. O_2$) bei den gewählten Temperaturstufen nur wenig ändert (63 % bei $37,0^{\circ}C$, 65 % bei $39,5^{\circ}C$ und 70 % bei $42,0^{\circ}C$) nimmt der mittlere Sauerstoffverbrauch von 0,86 ml/100g/min bei $T = 37,0^{\circ}C$ um 26 % auf 1,08 ml/100g/min bei $T = 39,5^{\circ}C$ signifikant zu ($2p < 0,025$). Eine weitere Erhöhung der Gewebetemperatur auf $42,0^{\circ}C$ führt zu einer Abnahme des O_2 -Verbrauches auf 0,78 ml/100g/min. Der Sauerstoffverbrauch bei $42,0^{\circ}C$ ist somit etwas niedriger als der Ausgangswert bei Normothermie (vgl. Abb. 5).

Vergleicht man kleine und große Tumoren bezüglich der genannten Daten, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Dies läßt den Schluß zu, daß jüngere und ältere Tumoren bei Überwärmung vergleichbare Veränderungen aufweisen.

3.3. Glucoseaufnahme des DS-Carcinosarkoms während Normothermie und Hyperthermie

Die relevanten Parameter des Glucosestoffwechsels bei den

Tabelle I Parameter des Atemgaswechsel im arteriellen und tumor-venösen Blut des DS-Carcinosarkoms, Tumordurchblutung (TBF) und O₂-Verbrauch ($\dot{V}_{O_2}$) des Tumorgewebes bei Normothermie (37,0°C) und Hyperthermie (39,5°C und 42,0°C). Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (SD).

	37,0°C		39,5°C		42,0°C	
	arteriell	venös	arteriell	venös	arteriell	venös
pO ₂ (mmHg)	91 ± 19	47 ± 8	101 ± 19 ¹⁾	57 ± 9 ¹⁾	111 ± 20 ¹⁾	62 ± 19 ²⁾
pCO ₂ (mmHg)	31 ± 6	59 ± 19	37 ± 11 ²⁾	67 ± 21	41 ± 13 ²⁾	75 ± 25 ²⁾
pH	7,30 ± 0,09	6,96 ± 0,11	7,25 ± 0,08 ²⁾	6,96 ± 0,11	7,24 ± 0,10 ⁵⁾	6,94 ± 0,12
[Hb] (g/dl)	11,0 ± 1,5	10,8 ± 2,3	11,1 ± 1,6	10,8 ± 2,0	10,8 ± 1,5	10,7 ± 1,8
Hkt.	0,35 ± 0,04	0,34 ± 0,06	0,34 ± 0,05	0,34 ± 0,05	0,33 ± 0,05	0,34 ± 0,04
S _{O₂} (%)	95 ± 2	38 ± 13	89 ± 8 ¹⁾	32 ± 9 ³⁾	82 ± 12 ¹⁾	25 ± 13 ²⁾
[O ₂] (mL/dl)	14,2 ± 2,0	5,2 ± 1,5	13,6 ± 2,4	4,7 ± 1,4	12,2 ± 2,8 ²⁾	3,6 ± 2,0 ⁴⁾
avD _{O₂} (mL/dl)	9,0 ± 2,2		8,9 ± 2,4		8,5 ± 2,5	
TBF (mL/100g/min)	10,0 ± 7,0		12,3 ± 8,1 ²⁾		9,4 ± 7,3	
$\dot{V}_{O_2}$ (mL/100g/min)	0,9 ± 0,6		1,1 ± 0,7 ⁴⁾		0,8 ± 0,6	

1) 2p < 0,001

2) 2p < 0,005

3) 2p < 0,01

4) 2p < 0,025

5) 2p < 0,05; Vergleich mit den Anfangswerten bei 37,0°C (t-Test für gepaarte Stichproben).

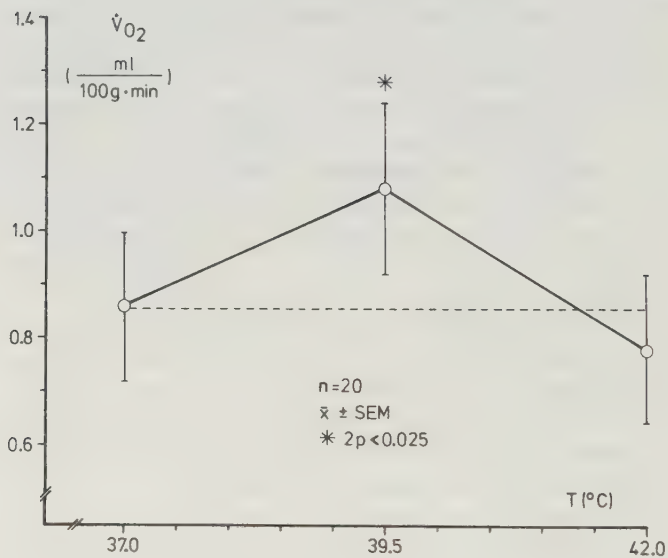


Abb. 5 Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) maligner Tumoren bei Normothermie ($37,0^{\circ}C$) bzw. Hyperthermie ($39,5^{\circ}C$ bzw. $42,0^{\circ}C$).

Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichung der Mittelwerte

gewählten Temperaturbedingungen sind in Tabelle II zusammengefaßt. Neben den Glucose- und Laktatkonzentrationen (c_{G1} bzw. c_{La}) im arteriellen und tumor-venösen Blut sind die Tumordurchblutung (TBF), die arterio-venösen bzw. venös-arteriellen Konzentrationsdifferenzen von Glucose (avD_{G1}) und Laktat (vaD_{La}), die Glucoseaufnahme ($\dot{V}_{G1}$), die Laktatabgabe ($\dot{V}_{La}$) sowie die Glykolyserate (GR) jeweils bei den drei gewählten Temperaturen angegeben.

Die mittlere Glucoseaufnahme beträgt 4,4 mg/100g/min bei 37,0°C. Bei vergleichbaren Glucosekonzentrationen im arteriellen Blut und bei unveränderter arterio-venöser Glucosekonzentrationsdifferenz bzw. Glucose-Utilisation zeigt sich unter Hyperthermiebedingungen bei 39,5°C eine statistisch signifikante Steigerung der Glucoseaufnahme des Krebsgewebes um 23 % auf 5,4 mg/100g/min ($2p < 0,05$).

Bei mittleren Gewebetemperaturen von 42,0°C geht die Glucoseaufnahme auf das Ausgangsniveau zurück. Dieses Verhalten ist in Abb. 6 graphisch aufgezeigt.

Die Laktat-Abgabe des Tumorgewebes zeigt ein ähnliches Verhalten bei den unterschiedlichen Temperaturstufen. Sie beträgt 2,0 mg/100g/min bei 37,0°C und steigt auf 2,3 mg/100g/min bei 39,5°C an. Bei einer weiteren Temperatursteigerung auf 42,0°C nimmt die Laktatabgabe wieder ab. (Die Laktatabgabe bei den verschiedenen Temperaturstufen zeigt keine signifikanten Unterschiede.)

Die Glykolyserate nimmt von 46 % auf 41 % leicht ab, wobei die Glykolyserate bei 42,0°C statistisch signifikant unter dem Wert bei 37,0°C liegt.

Auch im Falle des Glucosestoffwechsels unter Hyperthermiebedingungen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen kleinen und großen Tumoren, sodaß auch hier der Schluß erlaubt ist, daß keine Abhängigkeit dieser Meßgrößen vom Wachstumsstadium der Tumoren vorliegt.

Tabelle II Parameter des Glucosestoffwechsels im arteriellen und tumor-venösen Blut von 20 Tumoren des DS-Carcinoms, Tumordurchblutung (TBF), Glucoseaufnahme ($\dot{V}_{G1}$), Laktatabgabe ($\dot{V}_{La}$) und Glykolyserate (GR) des Tumorgewebes bei Normothermie (37,0°C) und Hyperthermie (39,5°C und 42,0°C). Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (SD).

	37,0°C		39,5°C		42,0°C	
	arteriell	venös	arteriell	venös	arteriell	venös
c_{G1} (mg/dl)	101 ± 38	57 ± 35	97 ± 38	53 ± 33	95 ± 32	49 ± 29
c_{La} (mg/dl)	12,8 ± 7,0	33,2 ± 9,4	12,8 ± 4,6	31,4 ± 8,7	13,4 ± 4,8	32,3 ± 9,2
TBF (ml/100g/min)	10,0 ± 7,0		12,3 ± 8,1 ¹⁾		9,4 ± 7,3	
avD _{G1} (mg/dl)	44 ± 23		44 ± 18		46 ± 19	
$\dot{V}_{G1}$ (mg/100g/min)	4,4 ± 3,3		5,4 ± 4,1 ³⁾		4,3 ± 3,6	
vaD _{La} (mg/dl)	20,4 ± 9,7		18,6 ± 10,2		18,9 ± 9,5	
$\dot{V}_{La}$ (mg/100g/min)	2,0 ± 1,0		2,3 ± 1,4		1,8 ± 1,1	
GR (%)	46 ± 23		42 ± 25		41 ± 17 ²⁾	

1) 2p < 0,005

2) 2p < 0,01

3) 2p < 0,05; Vergleich mit den Anfangswerten bei 37,0°C (t-Test für gepaarte Stichproben).

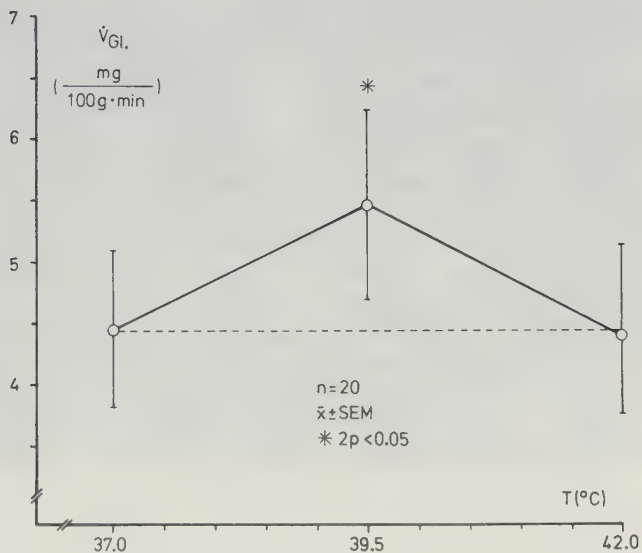


Abb. 6 Glucoseaufnahme ($\dot{V}_{Gl}$) maligner Tumoren bei Normo-
 thermie ($37,0^{\circ}C$) und Hyperthermie ($39,5^{\circ}C$ bzw.
 $42,0^{\circ}C$).
 Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte und die
 Standardabweichung der Mittelwerte

3.4. Erythrozytenform-Veränderungen unter Hyperthermie-Bedingungen

Die angefertigten Blutaussstriche lassen erkennen, daß bei Temperaturen von $37,0^{\circ}\text{C}$ und $39,5^{\circ}\text{C}$, jeweils in Kombination mit pH-Werten von 7,3 und 6,4 (den letzteren pH-Wert findet man gelegentlich im Tumorgewebe bei $37,0^{\circ}\text{C}$ und $39,5^{\circ}\text{C}$, aber sehr häufig bei $42,0^{\circ}\text{C}$; VAUPEL, unveröffentlichte Befunde), keine wesentlichen Veränderungen der Erythrozytenform auftreten. Lediglich 5 - 15 % der untersuchten Erythrozyten in diesen Blutaussstrichen weisen eine Stechapfelform auf, was durch das Ausstreichen auf dem Glas-Objektträger bedingt ist. Ähnliche Ergebnisse werden bei $42,0^{\circ}\text{C}$ und $\text{pH} = 7,3$ gefunden (vgl. Abb. 7).

Im Gegensatz hierzu führt die Kombination einer $42,0^{\circ}\text{C}$ -Hyperthermie mit einer ausgeprägten Azidose ($\text{pH} = 6,4$), zu einem deutlichen Anstieg der Zahl der stechapfelförmigen Erythrozyten im Blutaussstrich (vgl. Abb. 8). 75 - 85 % der Erythrozyten weisen unter diesen Bedingungen ausgeprägte Veränderungen der Zellform auf (Echinozyten).

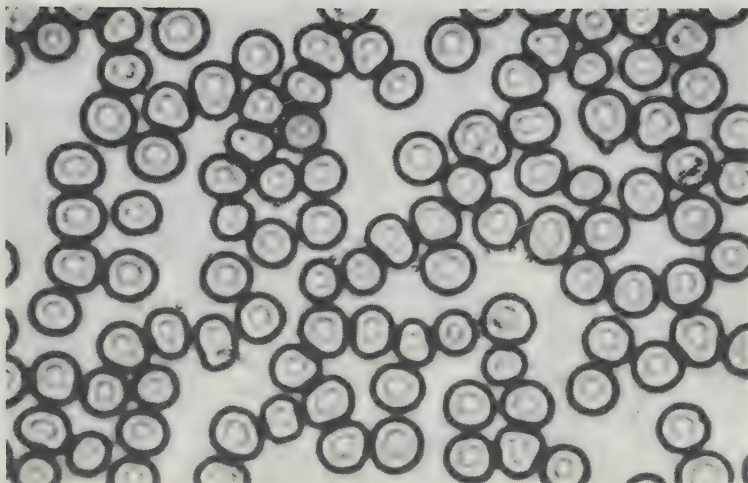


Abb. 7 Erythrozyten-Ausstrich nach Inkubation bei $42,0^{\circ}\text{C}$ und $\text{pH} = 7,3$. Es treten keine wesentlichen Veränderungen der Erythrozytenform auf.

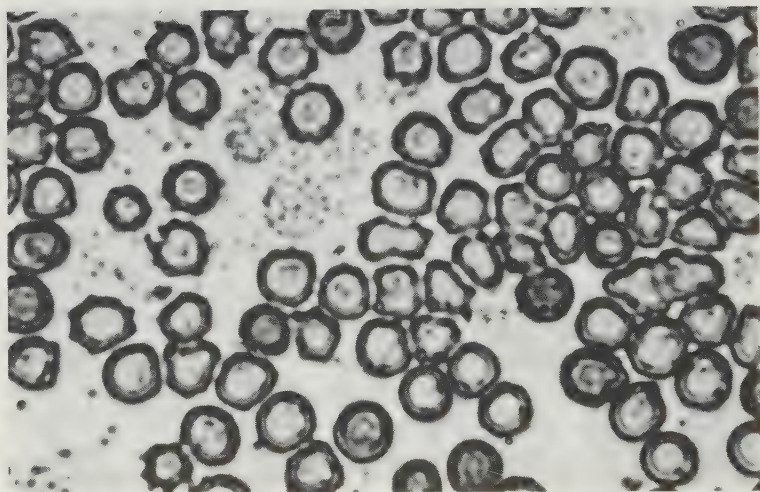


Abb. 8 Erythrozyten-Ausstrich nach Inkubation bei $42,0^{\circ}\text{C}$ und $\text{pH} = 6,4$, d.h. bei Simulation des lokalen Milieus im Tumorgewebe bei $42,0^{\circ}\text{C}$ -Hyperthermie. Etwa 80 % aller Erythrozyten sind entrundet.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methode

Um unter Hyperthermiebedingungen ausschließlich Veränderungen zu erfassen, die im Tumorgewebe selbst als Antwort auf die lokalisierte Wärmebehandlung auftreten, war es notwendig, eine Versuchsanordnung mit einer isolierten Perfusion des Tumors in situ zu verwenden. Hierdurch ist gewährleistet, daß systemische Reaktionen der Wirtstieres ohne Einfluß auf das Tumorgewebe bleiben.

Das in der vorliegenden Untersuchung verwendete Perfusionssystem hat keinen Einfluß auf die Durchblutung und den Atemgaswechsel sowie die Glucoseaufnahme des Tumorgewebes, d. h. die in vivo vorliegenden Versorgungsbedingungen werden weitestgehend eingehalten. Dies darf aus der Gegenüberstellung der relevanten Parameter des Atemgas- und Glucosestoffwechsels sowie der Durchblutungsgrößen in Tabelle III geschlossen werden. Bei entsprechenden Tumorfeuchtgewichten bzw. Wachstumsstadien zeigt der Vergleich der Daten bei Gewebetemperaturen von 37,0°C keine statistisch signifikanten Unterschiede. Über ähnliche Ergebnisse berichtete auch GULLINO (1968), der die Übertragbarkeit von Daten, die mit den beiden Versuchsanordnungen erzielt wurden, bestätigte. Aus den bisher vorliegenden Untersuchungen darf demnach geschlossen werden, daß die isolierte Perfusion von bösartigen Tumoren als eine valide Methode für die experimentelle Erfassung der Versorgungssituation in diesem Gewebe anzusehen ist.

Tabelle III Vergleich der relevanten Parameter des Atemgas- und Glucosestoffwechsels von gewebsisolierten Implantationstumoren in vivo (vgl. VAUPEL, 1974) mit den entsprechenden Mittelwerten bei isoliert perfundierten Implantationstumoren in situ ($T = 37,0^{\circ}\text{C}$; Feuchtgewichte 5 - 6 g).

	Implantationstumoren in vivo	Isoliert perfundierte Tumoren in situ
TBF (ml/100g/min)	8 - 15	10
$\dot{V}_{\text{O}_2}$ (ml/100g/min)	0,8 - 1,1	0,86
$\dot{V}_{\text{Gl}}$ (mg/100g/min)	4 - 6	4,4
$\dot{V}_{\text{La}}$ (mg/100g/min)	1,5 - 2,0	2,0
GR (%)	40 - 50	46

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Durchblutung der Tumoren unter Hyperthermiebedingungen

Die Steigerung der mittleren Tumortemperatur von $37,0^{\circ}\text{C}$ auf $39,5^{\circ}\text{C}$ führt zu einer signifikanten Steigerung der totalen Tumordurchblutung. Als Ursache für diese Durchblutungssteigerung müssen vermutlich verschiedene Faktoren in Betracht gezogen werden, wobei an erster Stelle eine Vasodilatation der großen Tumorgefäße zu nennen ist, die bei gleichbleibendem Perfusionsdruck eine Verminderung des totalen Gefäßwiderstandes zur Folge hat. Dieses Verhalten ist aber nicht spezifisch für Implantationstumoren in der Niere, sondern wird auch für andere Tumoren an anderen Implantationsstellen beschrieben, bei denen die Gewebetemperaturen einen bestimmten Temperaturbereich (39°C - 41°C) nicht überschreiten (BICHER et al., 1978; JOHNSON, 1978).

Diese Befunde einer Durchblutungssteigerung in bösartigen Tumoren unter Hyperthermiebedingungen stehen im Gegensatz zu den von LeVEEN et al. (1976) berichteten Ergebnissen, wonach eine Erwärmung des Tumorgewebes ohne Einfluß auf die Durchblutung bleiben soll. Eine systematische Untersuchung des Temperatureffektes auf die Tumordurchblutung wurde von diesen Autoren nicht durchgeführt, so daß eine abschließende Bewertung nicht möglich ist.

Neben der Vasodilatation großer Tumorgefäße sind für die Durchblutungssteigerung bei einer $39,5^{\circ}\text{C}$ -Hyperthermie noch weitere Faktoren in Betracht zu ziehen: Unter den gewählten Versuchsbedingungen einer $39,5^{\circ}\text{C}$ -Hyperthermie nimmt die Plasma-Viskosität um 5 - 10 % ab (LEONHARD und STELTER, 1975), wodurch der Strömungswiderstand allgemein verringert wird. Da die Viskosität des Vollblutes hierbei etwas stärker als die Plasma-Viskosität abnimmt, muß auch eine Steigerung der

Erythrozytenflexibilität zur Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes beitragen.

Bei einem weiteren Anstieg der mittleren Gewebetemperatur auf $42,0^{\circ}\text{C}$ nimmt die mittlere Tumordurchblutung wieder ab und erreicht einen Wert, der etwas unter der Ausgangsdurchblutung liegt. Dieser Befund bestätigt eine Reihe von vorläufigen Beobachtungen, wonach beim Überschreiten eines "Temperaturoptimums" die Durchblutung von bösartigen Tumoren beim Menschen und von Implantationstumoren bei Mäusen deutlich eingeschränkt wird (BICHER et al., 1978). Darüberhinaus berichtete auch JOHNSON (1978), daß bei Transplantationstumoren eine Temperaturerhöhung auf 41°C eine Steigerung der Tumordurchblutung zur Folge hatte, die bei einer weiteren Erhöhung der Gewebetemperatur auf 44°C deutlich abnahm. Ein ähnliches Verhalten wurde auch in Metastasen menschlicher Tumoren gefunden (JOHNSON, 1978). Die geschilderten Befunde stimmen überein mit Ergebnissen von REINHOLD et al. (1978), die bei 42°C im Zentrum von sogenannten Sandwich-Tumoren Nekrosen beobachteten, die sie auf eine Verschlechterung der Mikrozirkulation im Tumor-Gewebe zurückführten.

Die Einschränkung der Tumordurchblutung bei einer mittleren Gewebetemperatur von $42,0^{\circ}\text{C}$ bzw. die Zunahme des totalen Gefäßwiderstandes sind vermutlich Folgen einer Reihe von Veränderungen im Tumorgewebe. Als wichtigste Faktoren sind das Auftreten multipler Mikrothromben mit konsekutiven Verschlüssen kleinster Tumorgefäße sowie der weitgehende Verlust der Flexibilität der roten Blutkörperchen zu nennen.

Um die rheologischen Veränderungen des Blutes bei der Tumorpassage zu erfassen, wurden Blutproben bei $42,0^{\circ}\text{C}$ und pH-Werten von 6,4 inkubiert. Der gewählte pH-Wert spiegelt den mittleren pH-Wert im Gewebe bösartiger Tumoren unter den gewählten Hyperthermiebedingungen wie-

der (BICHER und VAUPEL, 1979a, 1979b). Nach den angefertigten Blutaustriichen ist zu erwarten, daß eine $42,0^{\circ}\text{C}$ -Hyperthermie im Tumorgewebe zu einer ausgeprägten Verschlechterung der Fließeigenschaften des Blutes in der terminalen Strombahn führt. Die Kombination einer $42,0^{\circ}\text{C}$ -Hyperthermie mit einer ausgeprägten Gewebsazidose haben eine drastische Verschlechterung der Mikrozirkulation zur Folge, die im Sinne eines Circulus vitiosus zu einer weiteren Einschränkung des konvektiven Transports führt. Über ähnliche Ergebnisse nach lokaler Erwärmung eines DS-Carcinosarkoms auf $42 - 43^{\circ}\text{C}$ berichten auch v. ARDENNE und REITNAUER (1978).

Die Bedeutung rheologischer Faktoren als Ursachen für die Durchblutungs-minderung bei Gewebetemperaturen von $42,0^{\circ}\text{C}$ in den Tumoren wird durch Ergebnisse von ergänzenden Experimenten unterstrichen. Bei diesen Untersuchungen tritt nämlich nach Ersatz des Vollblutes durch ein Erythrozyten-freies Perfusionsmedium (Ringer-Laktat + 200 mg/dl Glucose) häufig keine Durchblutungs-minderung auf.

Darüberhinaus spielen auch Gefäßwandeigenschaften für die Widerstandserhöhung bei Tumortemperaturen von $42,0^{\circ}\text{C}$ eine Rolle, wie aus weiteren ergänzenden Untersuchungen hervorgeht. Nach Gabe von Nitroprussid-Natrium (Nipruss[®], 10^{-5} mol/l) trat in einigen Experimenten eine deutliche Abnahme des Gefäßwiderstandes auf, woraus geschlossen werden darf, daß auch reversible Zunahmen des Tonus großer Tumorgefäße für die Durchblutungsabnahme bei $42,0^{\circ}\text{C}$ verantwortlich sind.

In einigen Experimenten ($n = 3$) traten bei einer Erhöhung der Gewebetemperaturen von $37,0^{\circ}\text{C}$ über $39,5^{\circ}\text{C}$ auf $42,0^{\circ}\text{C}$ keine Änderungen der Durchblutungsgrößen auf. Bei drei weiteren Tumoren resultierte unter den gleichen Versuchsbedingungen ein leichter, stetiger Anstieg der Durchblutung. Die restlichen Tumoren zeigten das in

Abb. 3 dargestellte Verhalten. Die Änderungen waren in diesen Fällen so ausgeprägt, daß die in dieser Abbildung wiedergegebene mittlere Durchblutungsvariation resultierte. (Die in den einzelnen Abbildungen eingezeichneten Standardabweichungen sind relativ groß. Dies überrascht nicht, wenn man berücksichtigt, daß (1.) Tumoren unterschiedlicher Größe für diese Untersuchungen herangezogen wurden und (2.) die Tumordurchblutung mit ansteigendem Tumormeuchgewicht deutlich abnimmt; vgl. VAUPEL, 1974; ABE et al., 1978; JIRTLE et al., 1978 a, 1978 b; SUNDQVIST et al., 1978; ENDRICH et al., 1979).

Neben diesen interindividuellen Unterschieden der Durchblutungsbeeinflussung durch erhöhte Gewebetemperaturen muß mit erheblichen intraindividuellen Inhomogenitäten gerechnet werden, so daß innerhalb eines Tumors in unterschiedlichen Mikroarealen mit uneinheitlichen Reaktionsmustern gerechnet werden muß.

4.2.2. Sauerstoffverbrauch der Tumoren unter Hyperthermiebedingungen

In vorausgehenden Untersuchungen haben MÜLLER-KLIESER et al. (1978) gezeigt, daß der Sauerstoffverbrauch von Ascites-Tumorzellen des DS-Carcinosarkoms um 14 % ansteigt, wenn die Zellen in nativer, glucoseverarmerter aber ausreichend oxygenierter Ascitesflüssigkeit von 37,0°C auf 39,5°C erwärmt werden. Wird unter den beschriebenen in vitro-Bedingungen, d. h. ohne Einschränkung des diffusiven und konvektiven Transports, die Temperatur des Mediums weiter auf 42,0°C erhöht, nimmt der O₂-Verbrauch der Tumorzellen um weitere 14 % zu.

Unter in vivo-Bedingungen liegen im Gegensatz hierzu andere Versorgungsbedingungen vor. Wegen der zunehmenden Verschlechterung des konvektiven Transports und wegen

einer ausgeprägten Inhomogenität der Transportbedingungen kommt der Effizienz der Tumordurchblutung, d. h. der nutritiven Durchblutung, eine entscheidende Rolle zu. Die unterschiedliche Sauerstoffaufnahme der isolierten Ascites-Tumorzellen bei unterschiedlichen Temperaturen ist im wesentlichen durch den unterschiedlichen Bedarf der Zellen bedingt. Bei Tumoren in vivo hingegen kommt der Durchblutung für die O_2 -Versorgung des Gewebes die entscheidende Rolle zu. Auf Grund der mangelhaften Versorgungsbedingungen kann daher eine Temperaturerhöhung nur dann einen Anstieg der O_2 -Aufnahme zur Folge haben, wenn eine Verbesserung des konvektiven Transports eintritt. Bleibt die Temperaturänderung ohne Einfluß auf die Durchblutung, wird sich die O_2 -Aufnahme des Gewebes nur unwesentlich ändern bzw. konstant bleiben.

Die O_2 -Aufnahme des Tumorgewebes in vivo unter Hyperthermiebedingungen ist - wie bereits erwähnt - im wesentlichen eine Funktion der Durchblutung. Dies wird besonders deutlich, wenn man die arterio-venösen O_2 -Konzentrationsdifferenzen bzw. die O_2 -Utilisation bei den verschiedenen Temperaturstufen vergleicht. Während die arterio-venöse O_2 -Konzentration mit zunehmender Temperatur sogar leicht abnimmt, bleibt die O_2 -Utilisation nahezu konstant. Dieses Verhalten läßt den Schluß zu, daß das Tumorblut schon unter Normothermiebedingungen maximal ausgeschöpft wird, so daß unter Hyperthermiebedingungen die O_2 -Utilisation nicht gesteigert werden kann. Lediglich eine Flußsteigerung kann über ein erhöhtes O_2 -Angebot die O_2 -Aufnahme des Gewebes steigern. Der Einfluß der Tumordurchblutung auf die O_2 -Versorgung des Gewebes wird besonders bei $42,0^\circ C$ deutlich. Während unter in vitro-Bedingungen die O_2 -Aufnahme der Zellen weiter gesteigert wird, hat die Durchblutungsminderung als entscheidender Parameter unter in vivo-Bedingungen eine Abnahme der O_2 -Aufnahme zur Folge.

Andere Faktoren scheinen bei der Sauerstoffversorgung des Tumorgewebes unter Hyperthermiebedingungen eine untergeordnete Rolle zu spielen:

- a) Mit steigender Tumor- bzw. Bluttemperatur resultiert unter den gewählten Versuchsbedingungen eine Verminderung des O_2 -Gehaltes des Blutes. Als Ursachen hierfür sind eine Rechtsverlagerung der Sauerstoffbindungskurve (Abnahme der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung) und die Abnahme der O_2 -Löslichkeit zu nennen.
- b) Neben der Temperatursteigerung führen auch der Temperatur-abhängige Anstieg des CO_2 -Partialdruckes und die zunehmende Gewebeazidose (vgl. BICHER und VAUPEL, 1979 a, 1979 b) zu einer Affinitätsabnahme des Hämoglobins zum Sauerstoff.
- c) Die ausgeprägte Gewebeazidose in den untersuchten Tumoren bewirkt - wie bereits beschrieben - eine Rigidifizierung der Erythrozyten (vgl. auch SCHMID-SCHÖNBEIN et al., 1975). Diese Rigidifizierung hat nicht nur eine Störung der Mikrozirkulation und nachfolgend eine Beeinträchtigung der gewichtsbezogenen Tumordurchblutung zur Folge, sondern führt darüberhinaus noch zu einer Verschlechterung der O_2 -Abgabe aus den Erythrozyten an das Gewebe (ZANDER und SCHMID-SCHÖNBEIN, 1972).

Das Absinken des Gewebe-ph-Wertes in den Tumoren unter Hyperthermiebedingungen hat vermutlich auch verschiedene Ursachen. Neben metabolischen Komponenten muß die verstärkte Gewebe-Azidose auch auf eine Zunahme der abdissoziierten Wasserstoffionen und eine Veränderung des DONNAN-Gleichgewichtes (Veränderung der Aktivität der Ionenpumpen, Veränderung der Dissoziation hochmolekularer Elektrolyte) in Betracht gezogen werden.

Die Abnahme des Gewebe- pH- Wertes mit zunehmender Temperatur ist nicht spezifisch für das Tumorgewebe, sondern eine Reihe von Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt,

daß sowohl der intrazelluläre als auch der extrazelluläre pH- Wert mit steigender Temperatur abfallen (zusammenfassende Darstellung s. ALBERS, 1976).

Polarographische Messungen der Gewebe- pO_2 -Werte in C3H-Mammatumoren der Maus unter Hyperthermiebedingungen haben gezeigt, daß der in Mikroarealen des Tumorgewebes mit Hilfe von O_2 -Mikroelektroden gemessene O_2 -Druck mit ansteigender Gewebetemperatur zunächst zunimmt, bei Gewebetemperaturen zwischen 39 und 41°C ein Maximum erreicht und bei Überschreiten dieses Temperaturbereiches auf niedrigere pO_2 -Werte zurückgeht (BICHER et al., 1978, BICHER und VAUPEL, 1979 a, 1979 b). Der mittlere pO_2 -Verlauf im Gewebe maligner Tumoren zeigt demnach das gleiche Verhalten wie die O_2 -Aufnahme des Gewebes und ist wie diese im wesentlichen eine Funktion der Durchblutung. Auch im Falle der Gewebe- pO_2 -Messungen zeigen sich erhebliche interindividuelle Unterschiede bei Erhöhungen der Gewebetemperaturen. Während in 7 Einzeluntersuchungen die gemessenen pO_2 -Werte den gleichen Verlauf wie die in Abb. 9 dargestellte mittlere pO_2 -Änderung aufweisen, nahm in 3 Untersuchungen der Gewebe- pO_2 -Wert stetig zu. In einem weiteren Experiment traten keine Veränderungen der gemessenen O_2 -Partialdrücke auf.

4.2.3. Glucoseaufnahme der Tumoren unter Hyperthermiebedingungen

Auch die Glucoseaufnahme der Tumoren scheint im wesentlichen eine Funktion der Tumordurchblutung zu sein, denn eine Zunahme der Tumordurchblutung um 23 % bei einer Erwärmung auf 39,5°C führt zu einer Steigerung der Glucoseaufnahme des Gewebes um ebenfalls 23 %, wobei sich die arterio-tumorvenöse Glucosekonzentrationsdifferenz nicht ändert. Auch die Glucose-Utilisation bleibt nahezu konstant (44 bzw. 45 %). Der Rückgang der Tumordurchblutung bei 42,0°C führt zu einer obligatorischen Verminderung des Glucoseverbrauchs bei weiterhin gleichbleibender

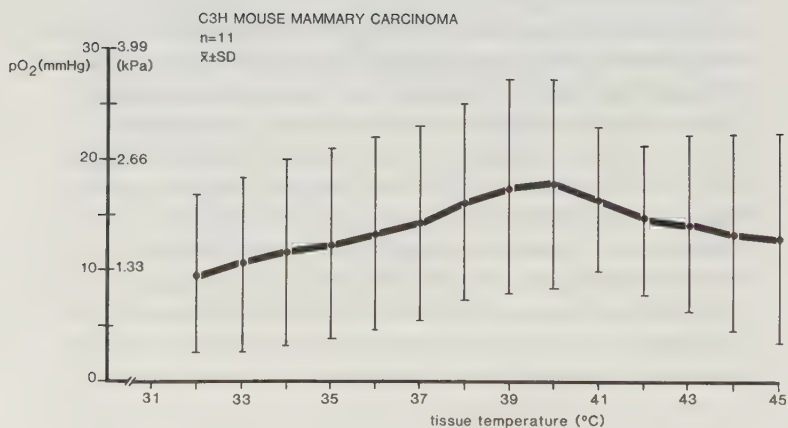


Abb. 9 Abhängigkeit des lokalen O₂-Druckes (pO₂) im Gewebe maligner Tumoren von der mittleren Gewebetemperatur (VAUPEL und BICHER, unveröffentlichte Befunde).

arterio-tumorvenöser Glucosekonzentrationsdifferenz bzw. Glucose-Utilisation.

Mit steigenden Gewebetemperaturen und damit verbundener Zunahme der Gewebeazidose (BICHER et al., 1978; VAUPEL und BICHER, 1979 a, 1979 b) nimmt die Glykolyserate deutlich ab. Die Ursache für diese Abnahme ist wahrscheinlich in der Verstärkung der Gewebeazidose mit steigenden Temperaturen zu suchen. BOCK und FRIEDEN (1976) wiesen auf eine starke pH-Abhängigkeit der Phosphofructokinase-Aktivität als dem Hauptschrittmacherenzym der Glykolyse hin. Die Autoren konnten zeigen, daß eine Azidose die Phosphofructokinase-Aktivität beeinträchtigt. Dies gilt auch für die glykolytische Aktivität von Tumorzellen, wie die Experimente von PAUL et al. (1966) und von ZWARTOUW und WESTWOOD (1958) gezeigt haben. Auch die von VAUPEL und THEWS (1976) mitgeteilten Befunde zeigen eindeutig ein Absinken der Glykolyserate in Tumor-Ascites-Zellen bei einem Anstieg der H^+ -Ionenkonzentration im Suspensionsmedium.

Die hier dargestellten Ergebnisse über die Beeinflussung der Tumordurchblutung, des Sauerstoffverbrauches und der Glucoseaufnahme durch Veränderungen der Gewebetemperatur können die von GULLINO et al. (1978) mitgeteilten Befunde nicht ganz bestätigen. Bei Temperatursteigerungen in Mammatumoren der Ratte von $37,0^{\circ}C$ auf $42,0^{\circ}C$ fanden diese Autoren weder Änderungen der Durchblutung noch der Sauerstoff- und Glucoseaufnahme. Lediglich beim Erwärmen von Tumoren, deren Ausgangstemperatur unter $37,0^{\circ}C$ lag, stiegen sowohl die Durchblutung als auch die Verbrauchsgrößen an. Wurde die Temperatur im Gewebe der Tumoren anschließend über $37,0^{\circ}C$ gesteigert, traten keine weiteren Änderungen mehr auf.

In einem wesentlichen Punkt stimmen aber die vorgelegten Befunde mit den Ergebnissen von GULLINO et al. (1978) völlig

überein: Veränderungen der O_2 -Versorgung und der Glucoseaufnahme treten im Krebsgewebe unter verschiedenen Temperaturbedingungen nur dann auf, wenn letztere eine Durchblutungsänderung zur Folge haben, d. h. die Sauerstoff- und Glucoseaufnahme sind - wie bereits mehrfach erwähnt - im wesentlichen eine Funktion der Durchblutung.

4.3. Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes einer lokalisierten Hyperthermie in der Krebstherapie

Auf Grund der hier vorgelegten Untersuchungen ist zu erwarten, daß bei einer Temperatursteigerung im Gewebe bösartiger Tumoren auf $39 - 41^{\circ}C$ eine Steigerung der Tumordurchblutung erreicht werden kann. Infolge des verbesserten O_2 -Antransportes unter diesen Bedingungen nimmt der mittlere O_2 -Partialdruck im Krebsgewebe zu, wodurch eine Steigerung der Strahlensensibilität in diesem Temperaturbereich zu erwarten ist. Legt man die Angaben von KOLLMORGEN und BEDFORD (1973) zugrunde, so müßte die Radiosensitivität der Tumorzellen bei $40^{\circ}C$ gegenüber den Ausgangsbedingungen um 10 - 20 % zunehmen. Dieser Befund wird durch Ergebnisse bestätigt, die gezeigt haben, daß die Wirkung ionisierender Strahlen auf Zellen und Gewebe durch Kombination einer Überwärmung (ca. $41^{\circ}C$) erheblich gesteigert werden kann (STREFFER und van BEUNINGEN, 1979; THRALL et al., 1976).

Eine lokalisierte Hyperthermie von $39 - 41^{\circ}C$ im Tumorgewebe führt zu einer signifikanten Durchblutungssteigerung. Durch diese Verbesserung des konvektiven Transportes wird die Bereitstellung von Substraten und der Abtransport von Metaboliten und Zytolyseprodukten begünstigt. Darüberhinaus sollte auch der Antransport von antiproliferativen Substanzen verbessert werden.

Da im Gewebe bösartiger Tumoren die Durchblutung und weitere versorgungsbestimmende Parameter sehr inhomogen ver-

teilt sind (VAUPEL, 1979; VAUPEL et al., 1979), ist mit unterschiedlichen Reaktionen der einzelnen Gewebeareale bei einer Hyperthermiebehandlung zu rechnen, wodurch die Effektivität der Wärmebehandlung sehr wesentlich eingeschränkt wird. Weiterhin ist daran zu denken, daß durch eine unvermeidbare ungleichmäßige Erwärmung zusätzliche Inhomogenitäten hervorgerufen werden. Auch der Einfluß anderer Faktoren (z. B. die zeitliche Abstimmung der therapeutischen Schritte) muß noch eingehender untersucht werden.

Durch die im Temperaturbereich zwischen 39 und 41°C auftretende Durchblutungssteigerung kann eine Metastasierung von Tumorzellen provoziert werden. Diese Gefahr, auf die bereits mehrere Untersucher (DICKSON und ELLIS, 1976; WALKER et al., 1978) hingewiesen haben, darf nicht übersehen werden. Eine Monotherapie durch alleinige Erwärmung der Tumoren ohne Zusatztherapie erfordert nach den vorliegenden Untersuchungen Gewebetemperaturen $> 42,0^{\circ}\text{C}$, da niedrigere Temperaturen - wie bereits oben erwähnt - das maligne Wachstum bzw. eine Metastasierung eher begünstigen als eindämmen.

5. Zusammenfassung

Vorausgehende Untersuchungen haben eindeutig gezeigt, daß das unterschiedliche Verhalten von Krebszellen und Normalzellen bei Überwärmung wesentlich vom "metabolischen Milieu" bestimmt wird. Dieses wiederum hängt weitgehend von der Effizienz der Tumordurchblutung ab. Da bisher lediglich vorläufige Befunde über die Temperaturabhängigkeit der Tumordurchblutung vorliegen, wurde der Einfluß einer lokalen Hyperthermie auf die Durchblutung, den Atemgaswechsel und die Glucoseaufnahme von isoliert perfundierten malignen Tumoren in situ überprüft. Die Untersuchungen wurden an Implantationstumoren des DS-Carcinoms in der Rattenniere durchgeführt, wobei systemische Reaktionen des Wirtstieres auf das Tumorgewebe weitestgehend ausgeschaltet sind.

Die Ergebnisse zeigen, daß bei vergleichbaren Perfusionsdrücken eine Erhöhung der mittleren Tumortemperatur von $37,0^{\circ}\text{C}$ auf $39,5^{\circ}\text{C}$ eine signifikante Steigerung der mittleren Tumordurchblutung zur Folge hat. Bei einem weiteren Anstieg der mittleren Gewebetemperatur auf $42,0^{\circ}\text{C}$ nimmt die globale Tumordurchblutung in der Folge ab und erreicht die Ausgangswerte bei $37,0^{\circ}\text{C}$. Dieses mittlere Durchblutungsverhalten bei Hyperthermie ist aber nicht einheitlich bei allen untersuchten Tumoren, denn in wenigen Fällen zeigen sich deutliche interindividuelle Unterschiede.

Der Sauerstoffverbrauch und die Glucoseaufnahme des Tumorgewebes unter Hyperthermiebedingungen sind im wesentlichen eine Funktion der Durchblutung. Ausgehend von mangelhaften Versorgungsbedingungen kann demnach eine Temperatursteigerung unter in vivo-Bedingungen nur dann einen erhöhten O_2 -Verbrauch bzw. einen Anstieg der Glucoseaufnahme zur Folge haben, wenn durch die Zunahme der mittleren Gewebetemperatur eine Verbesserung des konvektiven Transports erreicht wird. Das Durchblutungsmaximum bei lokaler Überwärmung von Tumoren

liegt im Einzelfall zwischen 39°C und 41°C. Wegen der deutlichen Verbesserung des konvektiven Transports in diesem Temperaturbereich ist mit einer gesteigerten Radiosensibilität, mit einem verbesserten Antransport antiproliferativer Substanzen, aber auch mit einer erhöhten Metastasierungsgefahr zu rechnen.

Die Effektivität einer lokalen Wärmebehandlung wird sehr wesentlich durch lokale Durchblutungsinhomogenitäten limitiert. Darüberhinaus ist zu berücksichtigen, daß bei Wärmeapplikation eine ungleichmäßige Temperatursteigerung in den einzelnen Tumorarealen nicht zu vermeiden ist.

6. Literaturverzeichnis

ABE, M., SUYAMA, S., NISHIDAI, T., ISHII, Y., TAKAHASHI, M.: Significance of tumor volume and blood flow in tumor control by radiation. Strahlentherapie 154 (11): 791 - 794 (1978).

ALBERS, C.: Effect of temperature on the extracellular pH. III. Nat. Congr. Turkish Soc. Physiol. Sci., Istanbul (1976).

von ARDENNE, M.: Betrachtungen und Messungen zur selektiven chemischen Sensibilisierung der Krebszellen gegen Wärme. Grundlagen der Krebs-Mehrschritt-Therapie, Berlin. VEB Verlag Volk und Gesundheit (1967).

von ARDENNE, M., REITNAUER, P. G.: Amplification of the selective tumor acidification by local hyperthermia. Naturwissenschaften 65: 159 (1978).

BETKE, K., SAVELSBURG, W.: Stufenphotometrische Hämoglobinbestimmung mittels Cyanhämoglobin. Biochem. Z. 320: 431 - 439 (1950).

BICHER, H. I., HETZEL, F. W., JOHNSON, R., O'HARA, M.: Changes in tumor tissue oxygenation induced by microwave hyperthermia. Xth World Conference Europ. Soc. Microcirculation, Cagliari (1978).

BICHER, H. I., VAUPEL, P.: Physiological responses of intratumor pO_2 and pH to hyperthermia and radiation treatment. Brit. J. Cancer (im Druck). 9th L. H. Gray Conference, Cambridge/England (1979 a).

- BICHER, H. I., VAUPEL, P.: Physiological mechanisms of localized microwave hyperthermia. Europ. J. Radiotherapy (im Druck). Meeting of the European Group of Hyperthermia in Radiation Oncology, Cambridge/England (1979 b).
- BOCK, P. E., FRIEDEN, C.: Phosphofructokinase. J. Biol. Chem. 251: 5630 - 5643 (1976).
- BORK, R., VAUPEL, P., GÜNTHER, H., THEWS, G.: Atemgas-pH-Nomogramme für das Rattenblut bei 37,0°C. Anaesthesist 24: 84 - 90 (1975).
- BRUNS, P.: Die Heilwirkung des Erysipels auf Geschwülste. Beitr. Klin. Chir. 3: 443 - 466 (1888).
- BUSCH, W.: Über den Einfluß, welchen heftigere Erysipeln zuweilen auf organisierte Neubildungen ausüben. Verhandl. Naturh. Preuss. Rhein. Westfalen 23: 28 - 30 (1866).
- COLEY, W. B.: The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of Erysipelas. With a report of ten original cases. Amer. J. Med. Sci. 105: 487 - 511 (1893).
- DICKSON, J. A., ELLIS, H. A.: The influence of tumor volume and the degree of heating on the response of the solid Yoshida sarcoma to hyperthermia (40 - 42°C), Cancer Res. 36: 1188 - 1195 (1976).
- DICKSON, J. A.: The effects of hyperthermia in animal tumour systems. Rec. Res. Cancer Res. 59: 43 - 111 (1977).

DIETZEL, F.: Tumor und Temperatur. München: Urban und Schwarzenberg (1975).

ENDRICH, B., INTAGLIETTA, M., REINHOLD, H. S., GROSS, J. F.: Hemodynamic characteristics in microcirculatory blood channels during early tumor growth. Cancer Res. 39: 17 - 23 (1979).

GULLINO, P. M., GRANTHAM, F. H.: Studies on the exchange of fluids between host and tumor. I. A method for growing "tissue-isolated" tumors in laboratory animals. J. Nat. Cancer Inst. 27: 679 - 693 (1961).

GULLINO, P. M.: In vitro perfusion of tumors. In: NORMAN, J. C., FOLKMANN, J., HARDISON, W. G. (Eds.), Organ perfusion and preservation. New York: Appleton (1968).

GULLINO, P. M., Yi, P. N., GRANTHAM, F. H.: Relationship between temperature and blood supply or consumption of oxygen and glucose by rat mammary carcinomas. J. Nat. Cancer Inst. 60: 835 - 847 (1978).

JIRTLE, R., RANKIN, J. H. G., CLIFTON, K. H.: Effect of X-irradiation of tumor bed on tumour blood flow and vascular response to drugs. Br. J. Cancer 37: 1033 - 1038 (1978 a).

JIRTLE, R., CLIFTON, K. H., RANKIN, J. H. G.: Measurement of mammary tumor blood flow in unanesthetized rats. J. Natl. Cancer Inst. 60: 881 - 886 (1978 b).

- JOHNSON, R.: Radiation and Hyperthermia. In: C. STREFFER, C., van BEUNINGEN, D., DIETZEL, F., RÖTTINGER, E., ROBINSON, J. E., SCHERER, E., SEEBER, S., TROTT, K. - R. (Eds.), Cancer therapy by hyperthermia and radiation. Baltimore-München: Urban und Schwarzenberg (1978).
- KOLLMORGEN, G. M., BEDFORD, J. S.: Cellular radiation biology. In: Medical radiation biology, Toronto, W. B. Saunders Co. (1973).
- LEONHARD, H., STELTER, I.: Investigations on the influence of thrombocytes and temperature on the whole blood- and plasma-viscosity as comparative measurements between a capillary- and a plate-cone-viscosimeter. *Experientia* 31: 1179 - 1181 (1975).
- LeVEEN, H. H., WAPNICK, S., PICONNE, V., FALK, G., AHMED, N.: Tumor eradication by radiofrequency therapy. *JAMA* 235: 2198 - 2200 (1976).
- MÜLLER-KLIESER, W., ZANDER, R., VAUPEL, P.: Oxygen consumption of tumor cells suspended in native ascitic fluid at 1 - 42⁰. *Pflügers Arch.* 377: R 17 (1978).
- OVERGAARD, J.: Influence of extracellular pH on the viability and morphology of tumor cells exposed to hyperthermia. *J. Nat. Cancer Inst.* 56: 1243 - 1250 (1976).
- OVERGAARD, J.: Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. *Cancer* 39: 2637 - 2646 (1977).
- PAUL, J., BROADFOOT, M. M., WALKER, P.: Increased glycolytic capacity and associated enzyme changes in BKH 21 cells transformed with polyoma virus. *Int. J. Cancer* 1: 207 - 218 (1966).

REINHOLD, H. S., BLACHIEWICZ, B., BERG-BLOK, A.: Decrease in tumor microcirculation during hyperthermia. In: STREFFER, C., van BEUNINGEN, D., DIETZEL, F., RÖTTINGER, E., ROBINSON, J. E., SCHERER, E., SEEBER, S., TROTT, K. - R. (Eds.), Cancer therapy by hyperthermia and radiation. Baltimore-München: Urban und Schwarzenberg (1978).

SCHMID-SCHÖNBEIN, H., VOLGER, E., WEISS, J., BRANDHUBER, M.: Effect of o-(β -hydroxy-ethyl)-rutosides on the microrheology of human blood under defined flow conditions. VASA 4: 263 (1975).

STREFFER, C., van BEUNINGEN, D., DIETZEL, F., RÖTTINGER, E., ROBINSON, J. E., SCHERER, E., SEEBER, S., TROTT, K. - R. (Eds.), Cancer therapy by hyperthermia and radiation. Baltimore-München: Urban und Schwarzenberg (1978).

STREFFER, C., van BEUNINGEN, D.: Tumorthherapie durch Hyperthermie. Medizin in unserer Zeit 3: 50 - 53 (1979).

SUIT, H. D.: Hyperthermic effects on animal tissues. Radiology 123: 483 - 487 (1977).

SUNDQVIST, K., HAFSTRÖM, L., PERSSON, B.: Measurements of total and regional tumor blood flow and organ blood flow using $^{99}\text{Tc}^m$ labelled microspheres. Eur. surg. Res. 10: 433 - 443 (1978).

THEWS, G.: Nomogramme zur Berücksichtigung der Körpertemperatur bei Blutgas- und pH-Messungen. Anaesthesist 11: 466 - 472 (1972).

THRALL, D. E., GERWECK, L. E., GILETTE, E. L, DEWEY, W. C.:
Response of cells in vitro and tissues in vivo to hyper-
thermia and X-irradiation. Adv. Radiat. Biol. 6: 211 -
227 (1976).

VAUPEL, P., GÜNTHER, H.: Ein Verfahren zur simultanen Be-
stimmung von Glucose-, Laktat- und Pyruvatkonzentra-
tionen in Mikroblutproben. Pflügers Arch. 323: 351 -
360 (1971).

VAUPEL, P.: Atemgaswechsel und Glucosestoffwechsel von
Implantationstumoren (DS-Carcinosarkom) in vivo. In:
THEWS, G. (Ed.), Funktionsanalyse biologischer Systeme,
Vol. 1. Wiesbaden: Steiner (1974).

VAUPEL, P., THEWS, G.: Pathophysiological aspects of glu-
cose uptake by the tumor tissue under various conditions
of oxygen and glucose supply. Adv. Exptl. Med. Biol.
75: 547 - 553 (1976).

VAUPEL, P.: Heterogeneities in the oxygen distribution
within malignant tumours. 2nd World Congress for Micro-
circulation, La Jolla/USA (1979).

VAUPEL, P., FRINAK, S., BICHER, H. I.: Heterogeneous
 pO_2 and pH distribution in C3H mouse mammary carcinoma.
4. Jahrestagung der Ges. f. Mikrozirkulation e. V.,
Mainz (1979).

WALDECK, F.: Ein heizbarer Operationstisch mit Regelvor-
richtung zur Konstanthaltung der Körpertemperatur nar-
kotisierter Kleintiere. Pflügers Arch. 310: 189 - 192
(1969).

WALKER, A., McCALLUM, H. M., WHELDON, T. E., NIAS, A. H. W., ABDELAAL, A. S.: Promotion of metastasis of C3H mouse mammary carcinoma by local hyperthermia. Br. J. Cancer 38: 561 - 563 (1978).

ZANDER, R., SCHMID-SCHÖNBEIN, H.: Influence of intracellular convection on the oxygen release by human erythrocytes. Pflügers Arch. 335: 58 - 73 (1972).

ZWARTOUW, H. T., WESTWOOD, J. C. N.: Factors affecting growth and glycolysis in tissue culture. Brit. J. exp. Path. 39: 529 - 539 (1958).

LEBENS LAUF

Als Sohn des Technischen Oberamtsrates Werner Ostheimer und seiner Ehefrau Katharina, geb. Sauer, wurde ich, Kurt E. Ostheimer am 20. Juni 1949 in Hochheim am Main geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Hochheim von 1955 bis 1959 war ich Schüler der Realschule in Flörsheim am Main.

1965 erhielt ich die Mittlere Reife. Es folgte eine Lehr- ausbildung als Bauzeichner, die ich im September 1967 mit dem Gehilfenbrief abschloß.

Anschließend begann ich im Oktober 1967 das Studium an der Ingenieurschule Mainz (Fachrichtung Ingenieurbau). Im Februar 1969 bestand ich die Ingenieur-Vorprüfung, fertigte im Sommer 1970 meine Ingenieurarbeit auf dem Gebiet des Wasserbaus an, legte am 8. Februar 1971 die staatliche Ingenieurprüfung mit Erfolg ab und wurde zum Ingenieur graduiert.

Durch die Ingenieurprüfung erlangte ich die Allgemeine Hochschulreife. Von März bis August 1971 war ich als Assistent an der Fachhochschule des Landes Rheinland-Pfalz in der Abteilung Allgemeiner Ingenieurbau angestellt.

Im Oktober 1971 begann ich ein Weiterstudium an der TH-Darmstadt und wechselte im Frühjahr 1973 zur Universität nach Mainz, um dort Medizin zu studieren.

In Mainz bestand ich 1975 die Ärztliche Vorprüfung und 1976 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. 1978 bestand ich in Mainz den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Meine Ausbildung im Praktischen Jahr erfolgte im Mutterhaus der Borromäerinnen in Trier.

1979 legte ich den mündlichen und schriftlichen Teil des Dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung mit Erfolg ab und bestand damit die Ärztliche Prüfung. Die Approbation als Arzt wurde mir am 18. Mai 1979 erteilt.

Am 1. August 1979 begann meine Tätigkeit als Arzt im Arbeitsmedizinischen Dienst der Bau-Berufsgenossenschaft Frankfurt am Main.

Seit 1. Oktober 1979 bin ich Leitender Arzt der Außenstelle Darmstadt des Arbeitsmedizinischen Dienstes der Bau-Berufsgenossenschaft Frankfurt am Main.

